

Aus der Medizinischen Universitätsklinik / Institut Freiburg
Direktor: Prof. Dr. h. c. L. Heilmeyer

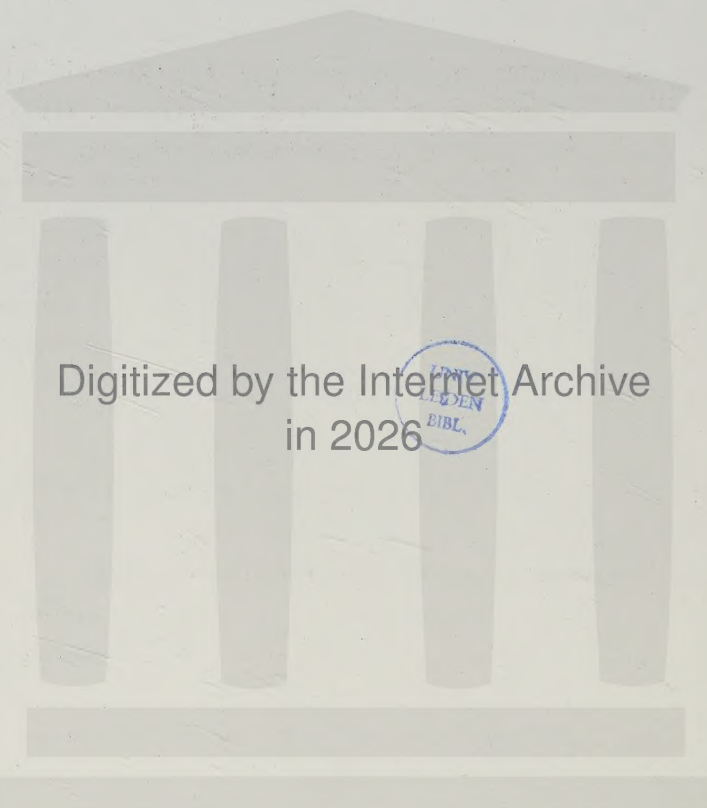
KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE THERAPEUTISCHE
WIRKSAMKEIT VON ZWEI NEUEN, KRISTALLINEN HERZ-
GLYKOSIDEN DER MEERZWIEBEL

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Jutta Heining
geboren in
Gotha

1 9 6 5

Dekan: Prof. Dr. H. Holzer
Referent: Doz. Dr. W. Gebhardt



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41543106_0002

M K MEDIZINISCHE KLINIK

DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann

Prof. Dr. med. Hans-Werner Koeppel

Urban & Schwarzenberg • München-Berlin

. Jahrgang, Nr. 22

. Mai 1965

893—898

r. 24

. Juni 1965

964—969

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Klinische Erfahrungen mit Talusin®

Von W. Gebhardt, H. Reindell, J. Heining, Chr. Büchner,
D. Danner, F. Moser, F. Wöhler, G. Hoffmann und G.
Winckelmann

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.,
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. L. Heilmeyer

Die Wirkung des neu in die Therapie eingeführten Herzglykosids Talusin® wurde an 106 Herzpatienten geprüft. 68 Patienten befanden sich in Klinikbehandlung und 38 wurden ambulant mit dem Medikament behandelt. Zusätzlich wurden Untersuchungen an 10 freiwilligen Normalpersonen vor und nach Talusin-Medikation durchgeführt. Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Die Beeinflussung der Herzfrequenz ist bei den Patienten nur gering. Die Normalpersonen zeigten dagegen eine statistisch signifikante Abnahme der Frequenz.
2. Der Blutdruck stieg bei den Patienten im Mittel gering an. Ein Absinken des Blutdrucks der Normalpersonen war statistisch zu sichern.
3. Sowohl Patienten wie Normalpersonen ließen eine Zunahme der Elastizität des arteriellen Windkessels erkennen.
4. Talusin steigert bei Herzpatienten das Schlag- und Minutenvolumen. Dieser Effekt war bei Normalpersonen nur unter einer hohen Dosierung zu erzielen.
5. Der periphere Gefäßwiderstand wurde nur bei unvorbehandelten Patienten gesenkt.
6. Die Zeiten der Herzkontraktion wurden durch das Medikament nur unwesentlich beeinflusst.
7. 80 % der Patienten bekamen im Laufe der Therapie typische Glykosid-Veränderungen im Ekg. Die PQ-Zeit wurde nur gering verlängert. Gelegentlich zwang das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen zur Reduzierung der Dosis. Die relative QT-Dauer der Normalpersonen verkürzte sich um 5,15 %.

8. Eine spiroergometrische Belastung, kombiniert mit einer röntgenologischen Herzvolumenbestimmung, bei 13 Patienten führte bei 6 Personen zu einer deutlichen Verkleinerung der Herzgröße, 7 Patienten zeigten eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei unveränderter Herzgröße.

9. Talusin besserte bei den Klinikpatienten vorhandene Insuffizienzzeichen bis zur vollständigen Rekompensation. Mit anderen Herzglykosiden erreichte Herzkompensation konnte durch Talusin-Medikation erhalten werden.

10. Zeichen einer toxischen Talusin-Wirkung durch Überdosierung wurden in 4 Fällen in Form von Durchfällen beobachtet. Bei 7 Patienten traten im Ekg Extrasystolen auf. Eine Patientin klagte über Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

11. Die Erhaltungsdosis lag im Mittel bei 3mal 0,25 mg Talusin. Mit 3mal 0,50 mg Talusin wird schon am ersten Behandlungstag der Vollwirkspiegel erreicht.

Die Meerzwiebel, die schon in der Antike als Herzmittel Anwendung fand [18, 58], enthält 20–30 Glykoside mit unterschiedlicher Herzwirksamkeit [64, 75, 76]. Die bisherigen Szillapräparate sind Gemische von Szillaglykosiden oder Drogenauszüge. Darin ist der Grund zu sehen, daß die herzwirksamen Glykoside der Meerzwiebel durch die Digitalisglykoside immer mehr zurückgedrängt wurden, die durch Reindarstellung in kristalliner Form quantitativ sicher zu dosieren sind. Mit der kristallisierten Darstellung des *Proszillaridins* (Talusin) wurde auch eine exakte quantitative Herztherapie mit dem Szillaglykosid möglich, das mit hoher Wahrscheinlichkeit am besten im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Die unterschiedliche Wirkung der bisherigen Szillapräparate bei oraler Applikation dürfte auf den unterschiedlichen Gehalt an Proszillaridin zurückzuführen sein [64, 65]. Die hier als Proszillaridin bezeichnete Substanz ist chemisch das 3 β -Rhamnosido-14 β -hydroxy- Δ^4 ,²⁰,²²-bufatrienolid. Im Tierversuch beträgt die Resorptionsquote 35 % bei einer Abklingquote von 50 %. Diese Eigenschaften waren geeignet, unser Interesse an Talusin zu wecken. Seit Januar 1963 wurde uns die Substanz von der Fa. Knoll AG zur klinischen Prüfung zur

Verfügung gestellt. Nachdem wir schon in einer kurzen Mitteilung über erste Erfahrungen mit dem Präparat berichteten [24], sollen in dieser Publikation unsere bisherigen Therapieergebnisse zusammengestellt werden. In die klinische Prüfung haben sich in dankenswerter Weise auch zwei niedergelassene Kollegen eingeschaltet, so daß auch zur ambulanten Therapie Stellung genommen werden kann, wodurch unsere Untersuchungen eine wesentliche Ergänzung erfahren.

Untersuchungsgut und Methodik

An 19 Patienten mit erworbenen Herzfehlern wurden in Längsschnittuntersuchungen insgesamt 235 physikalische Kreislaufuntersuchungen nach *Wezler u. Böger* [85, 86, 88] durchgeführt. Bei den meisten dieser Patienten konnten die Untersuchungen auch nach der Entlassung aus der Klinik fortgesetzt werden. In die Untersuchungen wurden 10 freiwillige Normalpersonen einbezogen. Ihnen wurden in den ersten 3 Tagen 3mal 0,50 mg Talusin und während der folgenden 7 Tage 3mal 0,25 mg Talusin täglich gegeben. Darüber hinaus beobachteten wir die Talusin-Wirkung bei 49 stationären Patienten, bei denen eine Indikation zur Glykosidtherapie des Herzens bestand. Bei ihnen beschränken sich unsere Aussagemöglichkeiten auf die allgemeinen Beobachtungen des Glykosideffektes am Krankenbett. Über die ambulanten Therapieerfolge sind Aussagen von 38 Patienten möglich.

Somit verfügen wir über Befunde der Talusin-Wirkung an 106 Herzpatienten.

Zur arteriellen Puls kurvenschreibung benutzten wir als Rezeptoren Infraton-Pulsmikrophone nach *Boucke u. Brecht* [5, 10, 12]. Die quantitative Ausmessung des Pulses der A. carotis und der A. femoralis und die Berechnung der Meßwerte erfolgte nach den Angaben von *Wezler u. Böger* [85, 86, 88]. Den Berechnungen liegen arithmetische Mittelwerte aus 3–5 Herzzyklen zugrunde.

Die Blutdruckmessung wurde mit der *Korotkoffschen* Methode durchgeführt [44].

Die zeitliche Ausmessung der Systole wurde nach den Angaben von *Blumberger* [8] in der Modifikation von *Holldack* [36] durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden neben den beiden arteriellen Pulskurven eine Ekg-Ableitung und das

Phonokardiogramm in 2 Frequenzblenden registriert. Die Registrierung erfolgte mit einem 5-Kanal-Photoschreiber (Hellige 9900/5). Im Anschluß oder unmittelbar vor den Kreislaufanalysen wurden routinemäßig Elektrokardiogramme in den üblichen Ableitungen (Extremitäten, *Goldberger*, Brustwand und *Nehb*) mit einem direktanschreibenden Elektrokardiographen (Cardirex 6, Siemens) aufgenommen.

In 13 Fällen wurden Herzvolumen-Messungen und spirometrische Belastungsprüfungen durchgeführt. (Die Befundung erfolgte durch Herrn Doz. Dr. König.) Das Herzvolumen wurde nach der Methode von Rohrer [63] und Kahlstorf [38] in der Modifikation von Musshoff und Reindell [42] bestimmt. Spiro- und Ergometrie wurden mit den Apparaturen von Fleisch ausgeführt. Aus dem röntgenologisch gewonnenen Herzvolumen und der Sauerstoffaufnahme pro Pulsschlag konnte der Herzvolumen-Leistungs-Quotient gebildet werden, der eine gute Aussage über den Suffizienzgrad eines Herzens gestattet [26, 27, 42, 43, 61].

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der modifizierte Vorzeichen-Test [81] herangezogen. (In allen Fragen der mathematischen Statistik wurden wir in dankenswerter Weise von Herrn Prof. E. Walter, Direktor des Instituts für medizinische Statistik der Universität Freiburg, beraten.)

Ergebnisse¹⁾

1. Physikalische Kreislaufuntersuchungen

Die angefallenen Meß- und Rechenwerte sind so umfangreich, daß ihre Wiedergabe im einzelnen den Rahmen einer Publikation sprengen würde. Sie werden der Medizinischen Fakultät Freiburg als Inauguraldissertation [34] vorgelegt werden.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wollen wir über die gewonnenen Kreislaufgrößen vor und nach Talusin-Medikation getrennt bei Herzpatienten und Normalpersonen berichten, wobei von den Herzpatienten wieder 6 gesondert betrachtet werden müssen, die vor der Talusin-Medikation Szillaglykosid A und Strophanthin intravenös bekommen hatten.

Da die Untersuchungen an den Patienten sich nicht in gleichen Abständen durchführen ließen, haben wir für unsere

¹⁾ In ausführlicher Darstellung sind die Befunde in der Inaug. Diss. von I. Heining zusammengestellt

Betrachtung alle Meßwerte in den ersten 10 Tagen nach Behandlungsbeginn, diejenigen vom 11. bis 50. Tag und die nach 50 Tagen in 3 Gruppen zusammengefaßt und zur arithmetischen Mittelwertsbildung herangezogen.

Bei den mit Herzglykosiden vorbehandelten Patienten lag die Herzfrequenz mit 62/min im Mittel schon niedrig. Unter Talusin konnte ein weiteres Absinken um 5 Schläge beobachtet werden (8 %). Dagegen zeigte sich bei den Patienten ohne vorherige Herztherapie im Mittel keine Beeinflussung der Frequenz. Auch bei dem Kollektiv der Normalpersonen kam es zu einer mittleren Abnahme von 68,3 auf 63,5 Schläge pro Minute. Bei dieser Personengruppe konnte die Frequenzabnahme statistisch gesichert werden.

Infolge der *geringen Frequenzwirkung* bei den Herzpatienten sehen wir in dem vorliegenden Untersuchungsgut *keine nennenswerte Beeinflussung des Verhältnisses Systolendauer : Diastolendauer*. Anders ist es bei den Normalpersonen. Hier wird der Quotient um 11,5 % kleiner, was nahezu ausschließlich durch eine Verlängerung der Diastole zustande kommt. Eine statistische Sicherung war für die Messungen nach dem 3. Tag möglich. Nach dem 10. Tag war die Änderung nicht mehr so ausgeprägt und ließ sich auch statistisch nicht mehr sichern.

Im Mittel stieg bei den Patienten mit Prämedikation der systolische Blutdruck von 132 auf 138,3 mm Hg, während der diastolische Druck keine Änderung erkennen ließ. Die übrigen Patienten zeigten nur eine unwesentliche Beeinflussung des systolischen Mittelwertes (von 130 auf 131,7 mm Hg), der diastolische Druck sank von 88 auf 84,7 mm Hg ab. Der systolische und diastolische Blutdruck sank bei den Normalpersonen ab. Nach 3 Behandlungstagen war er von 123/77 auf 120/75 mm Hg und nach 10 Behandlungstagen auf 115/73 mm Hg im Mittel abgesunken. Die Änderung nach 10 Tagen konnte statistisch gesichert werden.

Der *Volumenelastizitätskoeffizient* (E') des arteriellen Windkessels, für dessen Berechnung die Pulswellengeschwindigkeit und die zeitliche Länge der Reflexionswelle im Puls der A. femoralis entscheidend sind, erfuhr bei den schon mit Herzglykosiden vorbehan-

delten Kranken nur eine geringe Abnahme, diese war bei der Patientengruppe, die nur mit Talusin behandelt wurde, viel ausgeprägter. Hier wurde eine Abnahme des Mittelwertes von 2246 auf 1909 dyn cm⁻⁵ ermittelt.

Die Verkleinerung von E', also eine *Zunahme der Elastizität* der Aorta, wurde auch bei dem Normalkollektiv gefunden. Der mittlere Ausgangswert von 1545 dyn cm⁻⁵ sank am 3. Tag auf 1382, und am 10. Tag betrug E' 1466 dyn cm⁻⁵.

Wie nicht anders zu erwarten, erfuhren Schlag- und Minutenvolumen (V_S und V_M) des Herzens bei den vorbehandelten Patienten unter Talusin kaum Veränderungen. Das Schlagvolumen betrug vor der Talusin-Medikation 65 ml im Mittel und wurde durchschnittlich um 8 ml größer. Nur in einem Fall wurde eine Steigerung um 50 % gegenüber dem Ausgangswert erzielt. Das Herzzeitvolumen blieb praktisch konstant, da durchweg die geringe Schlagvolumen-Zunahme der Frequenzabnahme entsprach.

Die anderen Herzpatienten wiesen eine deutliche Vergrößerung des Schlagvolumens auf. Der Mittelwert, der vor Talusin-Gabe 54,7 ml betrug, stieg auf 68,1 ml. Fünfmal beobachteten wir Werte, die über 40 % den Ausgangswert überschritten. Das Herzzeitvolumen stieg von 3,94 l auf 5,0 l.

Bei den Normalpersonen wurde nur unter der hohen Dosierung (3mal 0,50 mg Talusin) während der ersten 3 Tage eine Zunahme des Schlagvolumens von 80,9 auf 88,7 ml gesehen, nach 10 Tagen war es auf 75,6 ml im Mittel abgesunken. V_M veränderte sich dagegen zunächst nicht und sank am 10. Tag um 0,73 l unter den Ausgangswert.

Die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (W) war, wie aus den bisher geschilderten Kreislaufgrößen schon zu folgern war, bei den vorbehandelten Patienten nur minimal. Bei den übrigen Patienten war aber ein Absinken des mittleren peripheren Widerstandes von 2312 dyn sec cm⁻⁵ vor der Behandlung auf 1878 dyn sec cm⁻⁵ zu verzeichnen. Dagegen beob-

achtete man bei den Herzgesunden nach 3 Tagen einen unveränderten, nach 10 Tagen einen gering gesteigerten peripheren Gefäßwiderstand (von 1446 auf 1596 dyn sec cm⁻⁵).

Die Herzarbeit nahm bei den Patienten, die vor Talusin schon ein anderes Herzglykosid bekommen hatten, von $9,32$ auf $10,65 \times 10^6$ erg zu, was ausschließlich auf das vergrößerte Fördervolumen zurückzuführen ist, da der mittlere Blutdruck keine Änderung erfuhr. Die Herzleistung wurde nur von $9,63 \times 10^6$ auf $10,11 \times 10^6$ erg/sec gesteigert.

Auch hierbei zeigte sich bei den primär mit Talusin behandelten Patienten eine ausgeprägtere Zunahme. So vergrößerte sich die mittlere Herzarbeit von $7,66 \times 10^6$ auf $9,63 \times 10^6$ erg, und die Herzleistung sogar von $9,21 \times 10^6$ auf $11,84 \times 10^6$ erg/sec. Für die Zunahme der Herzarbeit kann nach dem Ergebnis der statistischen Berechnung angenommen werden, daß sie bei beiden Patientengruppen über eine Zufälligkeit hinausgeht. Für die gesteigerte Herzleistung ließ die Statistik eine Signifikanz erkennen.

Die Mittelwerte der Normalpersonen für die Herzarbeit stiegen zunächst von $10,5 \times 10^6$ auf $11,2 \times 10^6$ erg, um nach Verkleinerung der Talusin-Dosis auf $8,8 \times 10^6$ erg abzusinken. Die Herzleistung blieb zunächst konstant und zeigte am 10. Tag einen mittleren Abfall von $2,78 \times 10^6$ erg/sec gegenüber dem Ausgangswert von $11,97 \times 10^6$ erg/sec.

Die Umformungszeit nahm bei den vorbehandelten Patienten im Mittel gering ab (von 0,079 auf 0,073 sec), während die Druckanstiegs- und die Austreibungszeit keine Änderungen erfuhren. Auch bei den nur mit Talusin behandelten Kranken waren die Zeitwerte der Kontraktionsphase kaum verändert. Im Mittel verkürzte sich die Umformungszeit von 0,073 auf 0,070 sec, die Druckanstiegszeit blieb konstant, und auch die Austreibungszeit wurde kaum beeinflusst (0,277 sec gegenüber Ausgangswert von 0,273 sec). Die freiwilligen Probanden zeigten eine unbeeinflusste Um-

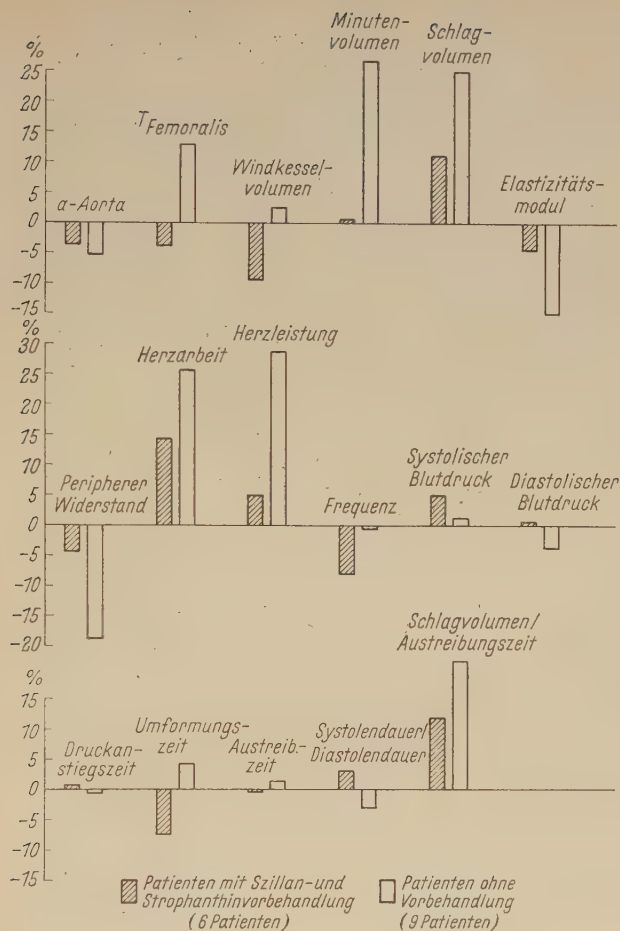


Abbildung 1. Mittelwerte der physikalischen Kreislaufanalyse. Der mittlere Ausgangswert ist jeweils als 0% gesetzt. Die Säulen zeigen also die prozentuale Abweichung gegenüber dem Ausgangswert. Gestrichelte Säulen entsprechen den Änderungen nach i.v. Gaben von Szillaglykosid A (Szillan), die weißen Säulen denen nach Talusin

formungszeit. Die Druckanstiegszeit verkürzte sich bei ihnen unter der anfänglich hohen Dosierung von 0,032 auf 0,029 sec, um nach 10 Tagen wieder eine Verlän-

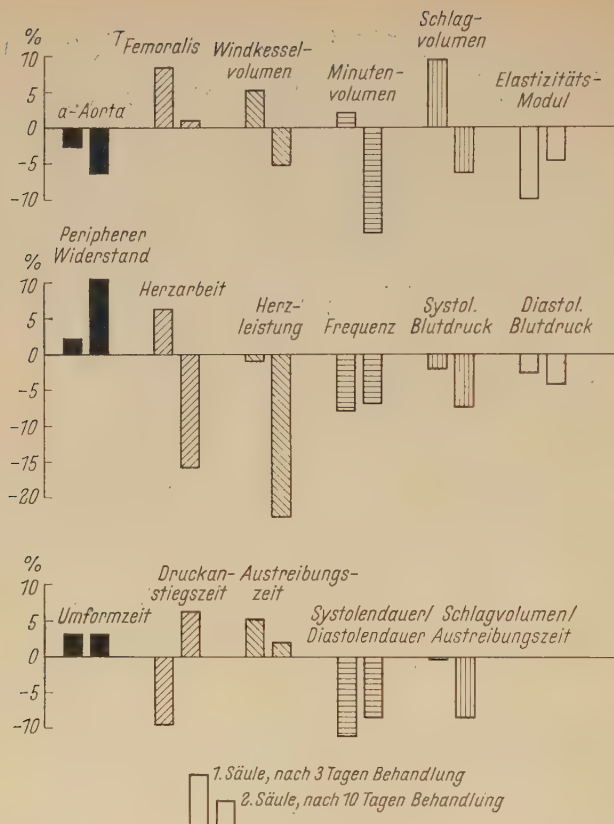


Abbildung 2. Prozentuale Abweichung der mittleren Meßwerte vom Ausgangswert (= 0 %) bei 10 Normalpersonen. Die erste Säule des jeweiligen Meßwertes wurde nach 3 Tagen unter einer Medikation von 3mal 0,50 mg Talusin ermittelt. Die 2. Säule entspricht den Meßwerten nach weiteren 7 Tagen, wobei täglich 3mal 0,25 ml Talusin gegeben wurden

gerung auf 0,034 sec zu zeigen. Die Austreibungszeit wurde anfangs länger (von 0,297 auf 0,311 sec) und danach wieder etwas kürzer (0,303 sec).

Aus Gründen der besseren Übersicht sollen abschließend die prozentualen Änderungen der Mittelwerte gegenüber dem Ausgangswert vor der Talusin-Therapie, der jeweils

als Null angenommen wurde, graphisch dargestellt werden.

Abbildung 1 enthält die Änderungen der Mittelwerte bei den Patienten, wobei die gestrichelten Säulen die Ergebnisse der vorbehandelten und die weißen Säulen die der übrigen Patienten darstellen.

In gleicher Weise sind in *Abbildung 2* die prozentualen Änderungen der Meßwerte bei den Normalpersonen aufgetragen. Die erste Säule jeder Kreislaufgröße entspricht der prozentualen Änderung nach 3 Tagen und die zweite derjenigen nach 10 Tagen.

2. Elektrokardiographische Befunde

Von den Patienten, bei denen die physikalischen Kreislaufuntersuchungen durchgeführt wurden, konnten 61 jeweils im Anschluß an die Pulskurvenschreibung registrierte Ekg befundet werden. Auch bei den stationären Patienten, die mit Talusin behandelt wurden, wurden vor und während der Therapie Ekg registriert. Bei der *Hälfte der Patienten* kam es im Laufe der Talusin-Therapie zu *Frequenzabnahmen* unterschiedlichen Ausmaßes. In drei Ekg beobachteten wir das Auftreten ventrikulärer Extrasystolen, die vorher nicht nachweisbar waren. Zweimal kam es zu einer absoluten Arrhythmie auf dem Boden von Vorhofflattern. Nach Reduzierung der Talusin-Dosis trat spontan wieder Sinusrhythmus ein. Die PQ-Zeit wurde bei der einen Hälfte der Patienten gering, bei der anderen gar nicht verlängert. Die PQ-Zeit überschritt in keinem Fall 0,20 sec. Im Ekg eines Patienten trat während der Talusin-Behandlung ein P mitrale auf, bei einem anderen bildete sich ein vorher bestandenes P mitrale vollständig zurück. 30 % der Patienten bekamen in ihren Ekg im Laufe der Therapie *Abflachungen* und auch *Negativierungen von T*. Eine *Senkung der ST-Strecke* oder eine Verstärkung schon vorhandener ST-Senkungen trat bei weiteren 35 % der Patienten ein. Daß die Ekg-Veränderungen typische Glykosideffekte sind, soll an einem Beispiel demonstriert werden (*Abbildungen 3 a—d*).

Es handelt sich um einen 66jährigen Mann, der in unregelmäßigen Abständen paroxysmale Tachykardien bekam, die

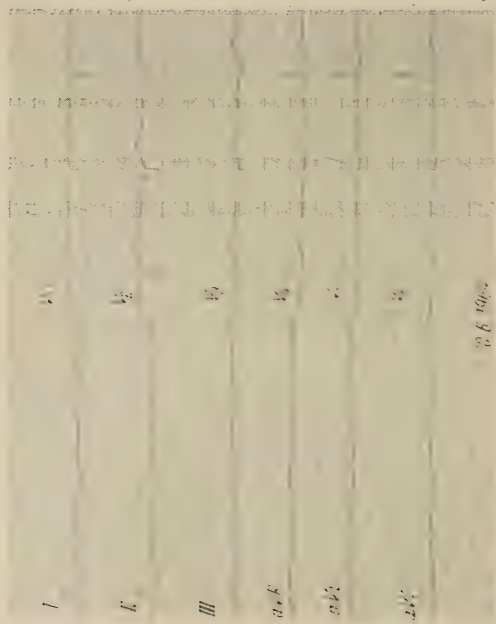


Abbildung 3a



Abbildung 3b



Abbildung 3c

23.9.1964

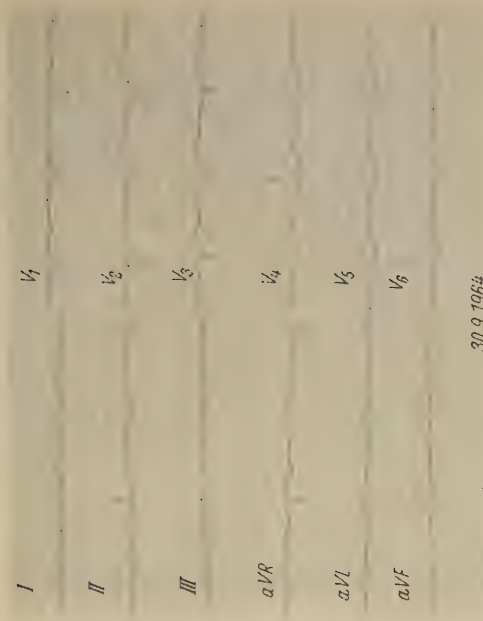


Abbildung 3d

30.9.1964

Abbildungen 3a bis 3d. Ekg-Veränderungen unter verschiedener Dosierung von Talusin und völlige Normalisierung des Ekg beim Auslaßversuch, wo sämtliche „Digitalis-Zeichen“ nicht mehr nachweisbar sind

rasch zu Stauungen vor dem linken und rechten Herzen führten. In den Phasen zwischen den Anfällen von Herzjagen zeigte das Ekg einen normalen Stromverlauf und entsprach dem vom 23. 9. 1964 (*Abbildung 3c*). Nach einer Talusin-Therapie von 5mal 0,25 mg täglich wurde am 10. 6. 1964 (*Abbildung 3a*) ein Ekg registriert, das typische Glykosideffekte erkennen läßt (ST-Senkung, T-Abflachung). Er bekam die Anweisung, die Dosis auf Dragées (4mal 0,25 mg) zu reduzieren. Da er sich zwischenzeitlich wohl fühlte und kein Anfall einer paroxysmalen Tachykardie mehr aufgetreten war, kam er erst am 29. 8. 1964 zu einer Kontrolluntersuchung, bei der sich die als Glykosidveränderungen angenommenen Zeichen in der Phase des Erregungsrückganges praktisch unverändert fanden (*Abbildung 3b*). Daraufhin setzten wir Talusin ganz ab. 4 Wochen später konnte eine völlig normale Stromkurve registriert werden (*Abbildung 3c*). Eine Fortsetzung der Glykosidtherapie schien deshalb ratsam, weil es in der Zeit, in der er kein Talusin genommen hatte, mehrfach wieder zu Anfällen von paroxysmaler Tachykardie gekommen war. Wir baten den Patienten, nach einer Woche nochmals zu einer Kontrolluntersuchung zu kommen und täglich 3mal 0,25 mg Talusin zu nehmen. Das Ekg, das am 30. 9. 1964 geschrieben wurde, zeigte schon wieder beginnende Glykosidveränderungen.

In den Ekg der Normalpersonen konnte zwar absolut eine geringe Verlängerung der PQ-Zeit nach Talusin ausgemessen werden, in Relation zur Frequenz war PQ aber leicht verkürzt. Die *relative QT-Zeit*, die häufig zur Beurteilung eines Glykosideffektes herangezogen wird, *verkürzte* sich im Mittel nach 3 Tagen (3mal 0,50 mg Talusin täglich) um 3,95 % und nach dem 10. Tag um 5,15 %. Die Einzelwerte der relativen QT-Verkürzung sind in einer graphischen Darstellung wiedergegeben (*Abbildung 4*). Die Umrechnung der absoluten QT-Dauer in die relative erfolgte nach dem Nomogramm von *Lepeschkin* [32].

3. Herzvolumen und körperliche Leistungsfähigkeit

Bei 6 klinischen Patienten sahen wir unter der Medikation von Talusin deutliche *Verkleinerungen des röntgenologisch bestimmten Herzvolumens*. Ein extremes Beispiel soll hier angeführt werden (*Abbildungen 5a–d*).

Ein 39jähriger Fabrikant suchte die kardiologische Sprechstunde (Prof. Reindell) auf, da er in den vergangenen Wo-

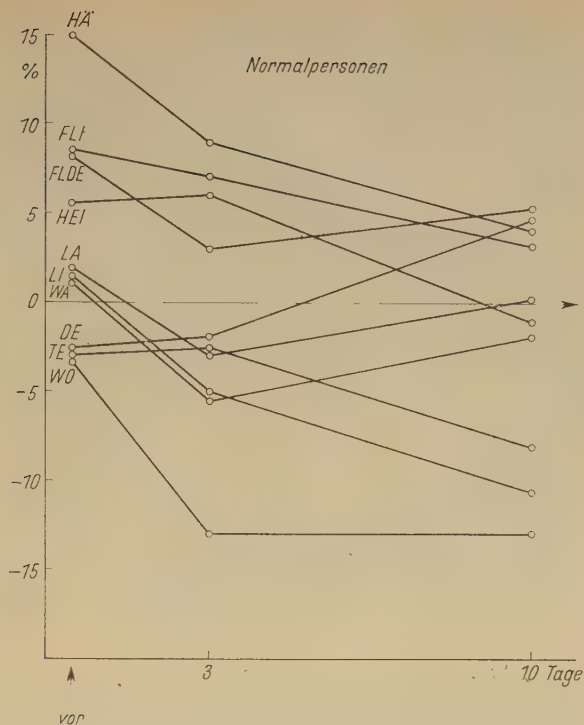


Abbildung 4. Änderungen der relativen QT-Dauer (nach dem Diagramm von Lipeschkin) unter der Therapie mit Talusin bei 10 Normalpersonen. Bis zum 3. Tag betrug die Dosis 3mal 0,50 mg und anschließend 3mal 0,25 mg täglich

chen zunehmend Atemnot verspürte und abends Knöchel-ödeme bemerkte. Das Herz war röntgenologisch allseits vergrößert (Abbildungen 5a und b). Das Herzvolumen betrug 2070 ml. Bezogen auf das Körpergewicht errechnete man ein Volumen von 23 ml/kg. Es erfolgte sofort die Klinikeinweisung. Die Herztherapie wurde mit 5mal 0,25 mg Talusin täglich durchgeführt. Die klinischen Zeichen der Stauung vor dem linken und rechten Herzen bildeten sich zurück. Der Venendruck fiel von 240 mm H₂O auf 100 mm H₂O innerhalb von 3 Wochen. Zu dem Zeitpunkt wurde auch das Herzvolumen bestimmt, das mit 1560 ml (18,2 ml/kg) schon um 500 ml kleiner geworden war. Bei einer ambulanten Kontrolle, die Talusin-Dosis war nach der Klinikentlassung auf

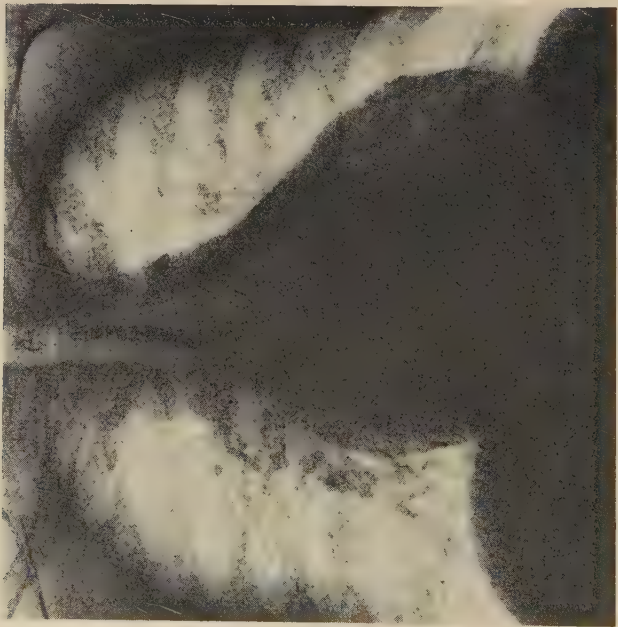


Abbildung 5a

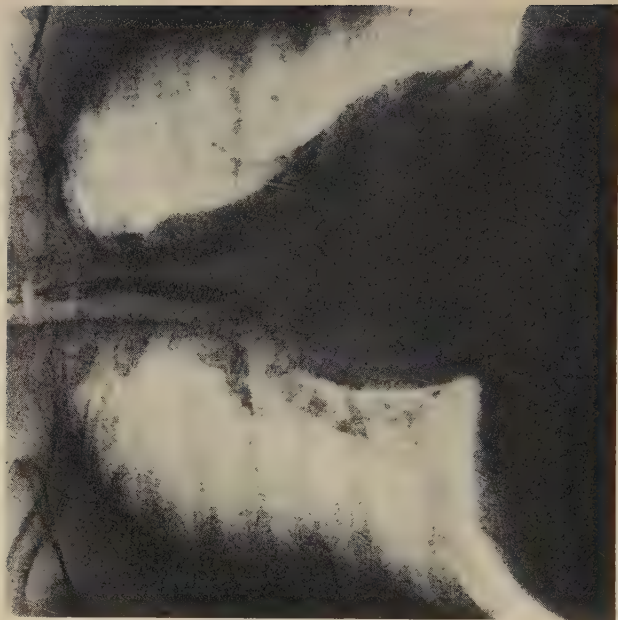


Abbildung 5c

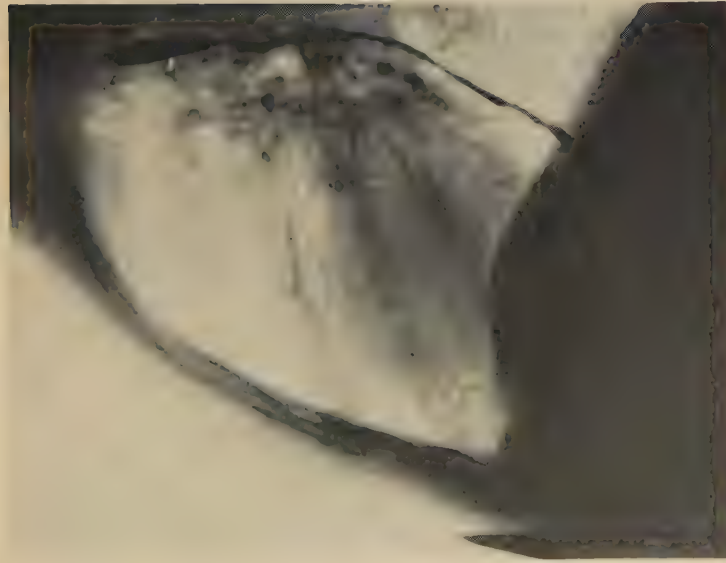


Abbildung 5b

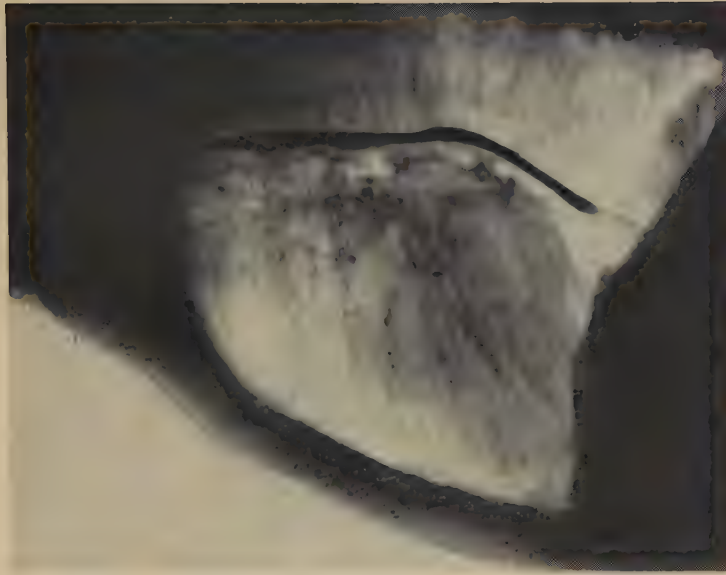


Abbildung 5d

Abbildungen 5a bis 5d. Röntgenaufnahmen eines 39-jährigen Mannes vor (Abbildungen 5a und b) und nach Talasin-Behandlung (Abbildungen 5c und d). Das den bei Liegen angefertigten Aufnahmen in sagittalem und frontalem Strahlengang erweiterte sich ein Hämatothorax vor der Behandlung von 2070 ml und danach von 1260 ml

4mal 0,25 mg täglich reduziert worden, hatte sich das Herz weiter verkleinert (*Abbildungen 5c und d*). Das Herzvolumen lag mit 1260 ml und einem relativen Volumen von 14,0 ml/kg noch immer über dem altersentsprechenden Normwert, der Patient fühlte sich aber wieder leistungsfähig und konnte seinem Beruf nachgehen.

Wir beobachteten auch 7 Fälle, bei denen es zu keiner Herzvolumenverkleinerung, aber zu einer deutlichen *Zunahme der Leistungsfähigkeit* unter der Talusin-Behandlung kam. Ein Beispiel soll das Verhalten demonstrieren.

Ein 47-jähriger Mann, mit den Zeichen einer mäßigen Koronarinsuffizienz im Elektrokardiogramm, kam in die kardiologische Sprechstunde (Prof. Reindell), weil er stärkeren körperlichen Belastungen nicht mehr gewachsen war. Zeichen einer kardialen Ruheinsuffizienz bestanden nicht. Das Herzvolumen war mit 1440 ml und 18,7 ml/kg absolut wie relativ erheblich vergrößert. Bei der spiroergometrischen Belastungsprüfung konnten nur 100 Watt im steady state geleistet werden. Aus Sauerstoffaufnahme und Pulsfrequenz errechnete sich ein Sauerstoffpuls von 16,2 ml. Bezogen auf das Herzvolumen, womit man den sogenannten Herzvolumen-Leistungs-Quotienten bildet, ergab sich ein Wert von 89 (normal 50–70). Aus diesem Grund wurde eine Talusin-Therapie mit 3mal 0,25 mg täglich begonnen. Nach 10 Wochen fand die Kontroll-Untersuchung statt. Der Mann fühlte sich jetzt subjektiv völlig beschwerdefrei. Das Herzvolumen war mit 1400 ml und 18,6 ml/kg unverändert. Er leistete jetzt aber 150 Watt im steady state, und der Herzvolumen-Leistungs-Quotient lag mit 69 im Normbereich.

4. Weitere Befunde

Hier sollen zunächst kasuistische Schilderungen über die Verwendung von Talusin in der Praxis des praktischen Arztes (Dr. Danner) vorangestellt werden.

Fall 1. L. A. 78jährige Patientin, die seit Jahren wegen einer essentiellen Hypertonie und eines Herzmuskelschadens in Behandlung steht. Da die Patientin immer wieder Dekompensationserscheinungen von seiten des Herzens aufwies und eine orale Medikation mit Digitalispräparaten nicht mehr zum Ziele führte, wurde mit 20 intravenösen Injektionen Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin $\frac{1}{4}$ mg die Kompensation wieder erreicht. Nach Absetzen der Strophanthin-Injektionen am 12. 8. 1963 wurde Frau L. zunächst mit täglich 3mal 0,25 mg



Abb. 6a

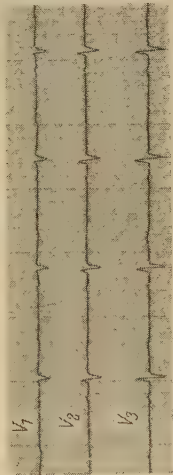


Abb. 6b

Abbildungen 6a und 6b. Ekg einer 72jährigen Frau, das im Juli 1963 unter der Therapie mit einem Digoxin-Präparat zeitweilig absolute Arrhythmie im Wechsel mit Sinustachykardie zeigt. Nach Umsetzen auf Talusin seither regelmäßig Sinusrhythmus

Talusin behandelt und später auf 2mal 0,25 mg umgestellt. Die Patientin zeigte unter dieser Therapie keine Dekompensationserscheinungen mehr. Absolute Arrhythmie mit einer Frequenz von 72.

Fall 2. R. B. 67jähriger Patient, der 34 Jahre im Bergbau gearbeitet hatte und der seit 1953 wegen chronischer Emphyse-
sembrönchitis, Myokardschaden, Aorten- und Pulmonalsklero-
se in Behandlung steht. Er wurde wegen zeitweiser Rechts-
dekompensation des Herzens mit oralen Digitalispräparaten
behandelt, mußte aber wegen einer Unverträglichkeit der
Medikamente von seiten des Magens und einer Zunahme der
Dekompensationserscheinungen mit Oxyäthyltheophyllin-
Strophanthin-Injektionen ($\frac{1}{4}$ mg) tgl. behandelt werden. Um
von der Injektionsbehandlung abzukommen, wurde am 14. 1.
1964 die Therapie mit täglich 3mal 0,25 mg Talusin begonnen.
Unter dieser Therapie traten bei Herrn R. bis jetzt keine De-
kompensationserscheinungen mehr auf. Blutdruck immer um
150/90 mm Hg. Herzaktion regelmäßig, Frequenz um 76/min.
Patient fühlt sich subjektiv wohl. Bei der angegebenen Do-
sierung traten bis jetzt keinerlei Unverträglichkeitserschei-
nungen auf.

Fall 3. G. A. 72jährige Patientin, die wegen Herzmuskelscha-
den bei Koronarsklerose und Hypertonie in Behandlung
steht. Früher wurde die Patientin wechselnd mit Digitalis-
präparaten und Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin behandelt.
Am 18. 7. 1963 kam es erstmals infolge eines akuten Magen-
Darm-Infektes und eines urtikariellen Exanthems zum Auf-
treten einer absoluten Arrhythmie. Es erfolgte die Klinikein-
weisung. Im Ekg unserer Klinik fanden sich Zeichen einer
schnellen Form einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflim-
mern und -flattern (*Abbildung 6a*). In der Klinik wurde eine
Digitalisierung mit einem oralen Mittel vorgenommen. Diese
Herztherapie wurde zu Hause zunächst weiter durchgeführt.
Nach 8 Tagen kam es aber zu starken Unverträglichkeits-
erscheinungen (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Übelkeit). Es be-
standen Atemnot und Herzklopfen, die absolute Arrhythmie
war unverändert mit einer Frequenz um 80/min. Die vorhe-
rige Herztherapie wurde abgesetzt und die Patientin zunächst
mit 4mal 0,25 mg Talusin behandelt. Daraufhin trat bereits
nach kurzer Zeit eine deutliche Besserung des objektiven und
subjektiven Befundes ein. Die Herzaktion wurde regelmäßig,
wie ein Ekg vom 9. 10. 1963 (*Abbildung 6b*) zeigt. Die Atem-
not hatte wesentlich nachgelassen. Brechreiz und Übelkeit
wurden nicht mehr angegeben, der Appetit war gut. Nach etwa
8 Tagen konnte die Dosierung auf 3mal 0,25 mg Talusin re-
duziert werden. Nach 8wöchiger Behandlung bestanden keine

Ruhedyspnoe, keine Zyanose und keine Ödeme mehr. Bis jetzt kam es nicht mehr zum Auftreten einer absoluten Arrhythmie.

Fall 4. St. G. 65jähriger Patient, im Oktober 1963 Auftreten einer Linksinsuffizienz bei chronischer Emphysebronchitis und hypotonen Kreislaufstörungen. Patient wurde zunächst mit $\frac{1}{4}$ mg Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin täglich behandelt. Nach erreichter Kompensation Umsetzen auf 3mal 0,25 mg Talusin, später Zurückgehen auf 2mal 0,25 mg, dabei zeigten sich wieder geringe Insuffizienzzeichen, so daß die Therapie wieder auf 3mal 0,25 mg Talusin festgesetzt wurde. Der Patient ist seither subjektiv beschwerdefrei. Insuffizienzerscheinungen wurden bis jetzt nicht mehr beobachtet. Er kann seiner Arbeit als Vorarbeiter regelmäßig wieder nachgehen.

Fall 5. F. F. 59jähriger Patient, der seit Jahren wegen eines Myokardschadens, bei Cor pulmonale, chronischer Emphysebronchitis, Aortensklerose in Behandlung steht. 1959 wurde wegen Verdacht eines Mediastinaltumors eine Thorakotomie durchgeführt. Die Verdachtsdiagnose wurde nicht bestätigt. Seit Sommer 1963 traten wieder zunehmende Atemnot, Husten und Auswurf sowie Engegefühl in der Herzgegend auf. Die Behandlung wurde zunächst mit Theophyllin-Äthylendiamin-Strophanthin $\frac{1}{4}$ mg täglich durchgeführt. Die Rechts- sowie die Linksinsuffizienzerscheinungen verschwanden. Im Dezember 1963 wurde der Patient auf 3mal 0,25 mg Talusin umgesetzt. Unter dieser Therapie fühlte sich der Patient wohl und ist seither arbeitsfähig. Insuffizienzerscheinungen sind seither nicht mehr aufgetreten. Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magens (chronische Gastritis, 1934 Magenoperation wegen Ulcus ventriculi) wurden nicht beobachtet.

Fall 6. N. M. 59jährige Patientin, die seit 1957 wegen einer labilen Hypertonie mit zeitweiligen Dekompensationen in Behandlung steht. Am 19. 2. 1964 kam die Patientin mit starker Atemnot, Husten, Oligurie in Behandlung. Objektiv bestanden ausgeprägte Ödeme in beiden Unterschenkeln, Stauungsbronchitis, die Leber war 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Blutdruck 160/95 mm Hg. Die Behandlung wurde mit $\frac{1}{4}$ mg Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin, Diuretika und Kalium per os sowie Karell-Tagen und später salzreicher Kost durchgeführt. Unter dieser Therapie gingen die Insuffizienzzeichen weitgehend zurück. Im März wurde die Patientin auf 3mal 0,25 mg Talusin umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß die Patientin unter dieser Therapie völlig beschwerdefrei wurde. Ödeme verschwanden völlig, die Leber war gerade noch unter dem Rippenbogen tastbar, Stauungs-

bronchitis besteht nicht mehr. Herzaktion regelmäßig 80/min, Blutdruck 150/90 mm Hg. (Nach Angabe der Patientin fühlt sie sich jetzt so gut wie nie zuvor.)

Fall 7. K. I., geb. 1890. Herzinsuffizienz zeitweise dekompensiert. Beginn der Talusin-Behandlung mit 3mal 2 Dragées zu 0,25 mg am 21. 1. 1964. Nach zwei Tagen 3mal 1 Dragée. Diese Dosierung wurde bis heute weiter durchgeführt, keine Insuffizienzerscheinungen mehr, Patient fühlt sich wohl.

Fall 8. St. L., geb. 1904. Diagnose: Latente Herzinsuffizienz, koronare Durchblutungsstörungen, Hypotonie. Seit 6. 4. 1964 Talusin-Behandlung mit 3mal 1 Dragée (0,25 mg), Dipyridamol 3mal 25 mg, zeitweise m-Oxyphenyläthanolamin. Patient fühlt sich subjektiv beschwerdefrei, keine Insuffizienzzeichen.

Fall 9. H. Th., geb. 1902. Diagnose: Myokardschaden, labile Hypertonie. Zustand nach radium- und röntgenbestrahltem Kollumkarzinom I. Patientin kam Anfang November in dekompensiertem Zustand in Behandlung. Zunächst Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin $\frac{1}{4}$ mg täglich i.v. Nach erreichter Kompensation Fortsetzung der Therapie 3mal 1 Dragée Talusin (0,25 mg) täglich. Patientin fühlt sich seither wohl, keine Zyanose, keine Ödeme, Leber nicht tastbar, Blutdruck 150/90 mm Hg. Herzaktion regelmäßig 76/min.

Fall 10. B. L., geb. 1901. Diagnose: Hypertonie, Myokardschaden, koronare Durchblutungsstörungen. Patient kam Mitte April zur Behandlung (beginnende Dekompensation). Zunächst Oxyäthyltheophyllin-Strophanthin i.v., anschließend 3mal 1 Dragée Talusin (0,25 mg) und Dipyridamol. Seither keine Insuffizienzerscheinungen, Patient ist von seiten des Herzens subjektiv beschwerdefrei. Blutdruck 160/90 mm Hg.

Fall 11. M. Th., geb. 1892. Diagnose: Herzinsuffizienz, zerebrale Durchblutungsstörungen, Lungenemphysem. Seit Jahren Behandlung mit Lanatapräparaten. Am 15. 5. 1964 Beginn der Talusin-Behandlung mit 3mal 1 Dragée (0,25 mg) täglich. Patientin fühlt sich von seiten des Herzens subjektiv beschwerdefrei. Keine Insuffizienzzeichen. Blutdruck 140/85 mm Hg.

Fall 12. B. A., geb. 1886. Diagnose: Latente Herzinsuffizienz, Koronarinsuffizienz, Hypotonie (Zustand nach Cholezystektomie). Seit 29. 5. 1964 Talusin-Behandlung 3mal 1 Dragée (0,25 mg) täglich. Gute Verträglichkeit, keine Insuffizienzerscheinungen. Subjektiv beschwerdefrei.

Fall 13. G. I., geb. 1899. Diagnose: Herzmuskelschaden, Koronarinsuffizienz, chronische Polyarthrit. Seit 13. 5. 1964 Behandlung mit 2mal 1 Dragée Talusin (0,25 mg) täglich, ferner PETN + Methaminodiazepoxid. Unter dieser Behandlung

fühlte sich die Patientin beschwerdefrei. Blutdruck 150/90 mm Hg. Herzaktion regelmäßig 76/min. Leber nicht tastbar, keine Ödeme und keine Zyanose mehr.

Bei den stationären Patienten konnten unter Talusin bestehende Insuffizienzzeichen beseitigt werden. Wurden Patienten, die zuvor mit einem anderen Herzglykosid erfolgreich behandelt worden waren, auf Talusin umgesetzt, konnte auch unter dieser Therapie weiterhin die Kompensation erhalten werden.

Von 24 ambulanten Patienten (Dr. Dr. Moser) sprachen 22 gut auf die Behandlung mit Talusin an. Zwei Frauen klagten nach 3 bzw. 4 Wochen über Durchfälle. Aus diesem Grund wurde das Medikament wieder abgesetzt. Es handelt sich bei dieser Patientengruppe durchweg um Altersherzen, die immer wieder in Phasen der Ruheinsuffizienz kamen, die zeitweilig Strophanthintherapie erforderlich machten. Seit der Talusin-Therapie brauchte in keinem Fall Strophanthin mehr angewandt zu werden. 2 Patienten hatten *Tachyarrhythmien* bei Vorhofflimmern, und gleichzeitig bestand eine Unverträglichkeit gegenüber Digitoxin; eine weitere Patientin bekam anfallsweise *paroxysmale Tachykardien*. Bei diesen 3 Fällen hat sich die *Kombination Talusin* 3mal 0,25 mg und 0,2 g *Chinidinum sulfuricum* täglich therapeutisch sehr bewährt.

Die vielfach mitgeteilte Erfahrung, wonach den Szialglykosiden eine bessere diuretische Wirkung zukommen soll als den Digitalisglykosiden, konnten wir nicht bestätigen.

Als Zeichen einer toxischen Talusin-Wirkung möchten wir das Auftreten von *Diarrhoen* bei 4 Patientinnen, *ventrikuläre Extrasystolien* in 7 Fällen und das *Vorhofflattern* bei 2 Patienten ansehen. *Übelkeit* und *Erbrechen* wurden einmal beobachtet. Diese Patientin klagte auch über *Kopfschmerzen* und *Schwindel*. Dagegen traten Skotome oder Farbsehen, also Symptome, die wir als Zeichen einer Digitalisintoxikation kennen, bei keinem Fall in Erscheinung. Die beschriebenen Zeichen der Überdosierung mit Talusin *verschwanden* dank der hohen Abklingquote *nach Absetzen* oder Reduzierung der Dosis schon *nach 1–3 Tagen*.

5 Patienten (drei davon mit kombinierten Mitralklappen, ein Patient mit Aorteninsuffizienz und einer mit Cor pul-

monale) zeigten nach Talusin-Medikation keinen therapeutischen Effekt. In allen Fällen bestand eine extreme Rechtsinsuffizienz mit Stauungsleber und -gastritis. Das Ausbleiben einer therapeutischen Wirkung bei oraler Medikation in Fällen mit hochgradiger Stauung vor dem rechten Herzen beobachten wir nicht selten auch bei anderen Herzglykosiden. Es dürfte auf eine gestörte enterale Resorption zurückzuführen sein.

Die Erhaltungsdosis liegt nach unseren Erfahrungen im Durchschnitt bei 3mal 0,25 mg. Wird die Therapie mit der Erhaltungsdosis begonnen, so wird der Vollwirkspiegel (zwischen 0,5 und 0,6 mg) nach 4 Tagen erreicht. Bei einer schnellen Sättigung mit 6mal 0,25 mg bzw. 3mal 0,50 mg täglich befindet man sich schon am Ende des ersten Tages im therapeutisch voll wirksamen Sättigungsbereich. Empfehlenswert dürfte eine Therapie sein, die mit 4mal 0,25 mg in 3 Tagen zur Sättigung führt; am 4. Tag sollte dann auf die Erhaltungsdosis übergegangen werden.

Diskussion

Die meisten Kliniker und Pharmakologen vertreten heute die Auffassung, die Herzwirkung der verschiedenen Glykoside sei letztlich gleich [2, 7, 9, 10, 14, 29, 30, 49, 52, 57, 68, 72, 82] und die früheren Untersuchungsergebnisse über unterschiedliche Wirkungen [6, 16, 17, 53, 62, 66, 78, 80, 83] liefen einfach auf eine Dosierungsfrage hinaus. Man ist deshalb skeptisch, wenn „ein neues Herzglykosid mit wesentlichen Eigenschaften des Strophanthins und voller oraler Wirkung“ auf dem Markt erscheint.

Nachdem Talusin (wir machten unsere Untersuchungen mit der Substanz unter der Versuchsbezeichnung Proscilcin) im pharmakologischen Experiment eine 35%ige Resorptions- und 50%ige Abklingquote gezeigt hatte und nachdem eigene orientierende klinische Versuche eine günstige Wirkung gezeigt hatten, entschlossen wir uns zu einer klinischen Prüfung des Präparates.

Es dürften keine anderen Medikamente den klinischen Prüfer vor so große Schwierigkeiten stellen wie die Herzglykoside. Natürlich kann man von einer Wirkung sprechen, wenn eine Stauungsinsuffizienz beseitigt werden

konnte. Aber dazu tragen bei den stationären Patienten zweifellos auch die Bettruhe und eine entsprechende Diät bei, ohne daß der Anteil dieser Faktoren an der Beseitigung einer Herzinsuffizienz abgeschätzt werden könnte. Somit ist es unmöglich, einigermaßen exakt festzulegen, welchen Anteil das Glykosid an der gesamten therapeutischen Wirkung hat. Gerade diese Kenntnis wird aber gefordert, wenn man über Begriffe wie Resorptions-, Abkling- und Persistenzquote, Sättigungsdosis und Vollwirkspiegel spricht oder schreibt, denn alle diese fast mathematisch anmutenden Größen beziehen sich ausschließlich auf die Wirkung [3, 4, 57]. So nützlich sie sich für didaktische Zwecke erwiesen haben, die Glykosidtherapie am Krankenbett wird sich in den allerwenigsten Fällen wie an der Wandtafel aus Resorptions- und Abklingquote errechnen lassen, sondern verlangt eine ständige Beobachtung des Kranken und eine nicht schematisch festzulegende Dosierung des Präparates. Die Verifizierung des Therapieeffekts mit Maß und Zahl ist in den Fällen leicht möglich, bei denen *Ödeme* manifest geworden sind oder latent bestehen. Bei ihnen ist die tägliche Gewichtskontrolle ein gutes Maß, wenn durch eine ausreichend lange Vorperiode der „therapeutische Anteil“ von Bettruhe und Diät einigermaßen abgegrenzt werden kann. Auch die Kontrolle der *Pulsfrequenz* läßt durch die Beseitigung der sogenannten Insuffizienztachykardie [7, 10, 14, 17, 46, 47, 52, 54, 57, 72] auf den gewünschten positiv inotropen Effekt schließen. Das Verschwinden oder die Verkleinerung eines Pulsdefizits bei den Herzkranken mit absoluter Arrhythmie ist ein wichtiges Maß für eine Glykosidwirkung. Die Messung des *Venendruckes* hat dagegen an Bedeutung eingebüßt, weil man weiß, daß viele Patienten mit Herzinsuffizienz einen normalen Venendruck haben können [61]. Das gilt nicht nur für die isolierte Linksinsuffizienz; auch die Rechtsinsuffizienz kann eine Stauung vor dem rechten Herzen ohne Venendrucksteigerung zur Folge haben, wenn nämlich der Venotonus gleichzeitig herabgesetzt ist [7]. Herzglykoside können ihrerseits den Venotonus auch beeinflussen [71, 72, 74], wodurch Venendruckänderungen unter der Glykosidtherapie sowohl durch deren kardiale als auch extrakardiale Wirkung hervorgerufen werden können.

Zu einer brauchbaren Verifizierung der Herzwirkung von Talusin bot sich uns die physikalische Kreislaufanalyse nach Wezler und Böger [85, 86, 88] an. Über die Methodenkritik haben wir an anderer Stelle ausführlich berichtet [25, 28]. Hinsichtlich der Absolutwerte ist die Methode nicht exakt, dagegen werden Änderungen der Herz- und Kreislaufdynamik am Patienten unter reproduzierbaren Bedingungen hinreichend genau erfaßt. Die Methode hat den großen Vorteil, daß sie unblutig ist und den Patienten in keiner Weise belastet, wodurch wiederholten Untersuchungen nichts im Wege steht.

Wir fanden bei den Kreislaufanalysen eine positiv inotrope Wirkung von Talusin, die sich in einer Vergrößerung des Schlagvolumens um etwa 25 % im Mittel gegenüber dem mittleren Ausgangswert bei praktisch unverändertem Blutdruck ausdrückte. Diejenigen Autoren, die über größere Schlagvolumenzunahmen nach Gaben von Herzglykosiden berichten, haben stets höhere Dosen appliziert [9, 10, 13, 15, 19, 52, 73, 74], wobei in den meisten Fällen eine intravenöse Zufuhr erfolgte. Während die Schlagvolumenvergrößerung bei den Herzpatienten mit großer Regelmäßigkeit nachgewiesen werden konnte, trat sie bei dem Normalkollektiv nur bei einer Dosierung 3mal 0,50 mg Talusin auf. Nachdem die Dosis auf die Hälfte reduziert worden war, wurde eine Abnahme des Schlagvolumens gemessen. Da aber im Normalkollektiv die Frequenzabnahme bei beiden Dosierungen etwa gleich war, wurde nach 3mal 0,50 mg Talusin fast keine Beeinflussung des Minutenvolumens und nach 3mal 0,25 mg eine deutliche Abnahme im Mittel gefunden. Die von uns gefundene Minutenvolumenvergrößerung bei nichtvorbehandelten Patienten liegt fast in der gleichen Größenordnung, wie sie Cournand et al. [15] mit dem Fickschen Prinzip gemessen haben. Bei ihnen war eine Steigerung des Minutenvolumens von 23,4 % und des Schlagvolumens von 43 % unter Digoxin eingetreten, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß unsere Patienten eine mittlere Pulsfrequenz von 75/min aufwiesen, diejenigen von Cournand et al. eine solche von 108/min. Ein Patient in unserer Untersuchungsreihe, der ebenfalls eine Insuffizienztachykardie von 105/min hatte, steigerte sein Schlagvolumen unter Talusin ebenfalls um 49 %.

Gegenüber der intravenösen Glykosidapplikation, wobei durchweg Verkürzungen von Anspannungs- und Austreibungszeit gemessen wurden [9, 10, 13, 57, 66, 77, 78, 80], sahen wir kaum eine Beeinflussung dieser Meßwerte. Die *Austreibungszeit* wird bei unseren Patienten in *Relation zum Schlagvolumen* aber doch deutlich *verkürzt*, was sich in dem Quotienten Schlagvolumen/Austreibungszeit ausdrückt. Der Quotient ändert sich bei den Normalpersonen fast gar nicht, weil bei ihnen die Schlagvolumenzunahme unter hoher Talusin-Dosis mit einer Verlängerung der Austreibungszeit einhergeht. Wie wir in zahlreichen Tierversuchen [23, 27] und auch am Menschen feststellen konnten [26, 27], ist der *Quotient Schlagvolumen/Austreibungszeit* ein *gutes Maß für die myokardiale Kontraktilität*, die demnach durch Talusin beim Herzkranken eine deutliche Steigerung erfährt. Möglicherweise läßt sich die Tatsache, daß die beiden Komponenten der Anspannungszeit, die Umformungs- und Druckanstiegszeit, keine nennenswerten Änderungen nach Talusin erfuhren, damit erklären, daß die Mittelwerte beider Zeiten vor der Therapie noch im Normbereich lagen. Es wird in der einschlägigen Literatur [7, 9, 10, 57] auch nur berichtet, daß pathologisch verlängerte Anspannungszeiten unter der Therapie von Digitalis oder Digitaloiden eine Verkürzung erfahren. In Übereinstimmung damit beobachteten wir auch bei einem Patienten, dessen Druckanstiegszeit mit 0,07 sec erheblich verlängert war, eine Verkürzung auf 0,04 sec.

Den Herzglykosiden wird eine *negativ chronotrope Wirkung* zugeschrieben, womit eine Frequenzverlangsamung durch direkte Beeinflussung des Sinusknotens gemeint ist. Es ist beim Menschen nicht möglich, zwischen dem frequenzverlangsamenden Effekt, der sich aus der positiv inotropen Wirkung durch Beseitigung der Insuffizienz-Tachykardie ergibt, und dem, der durch Bremsung des primären Reizbildungszentrums zustande kommt, zu differenzieren. Einen Hinweis auf die negativ chronotrope Wirkung von Talusin erhalten wir jedoch bei den klinisch herzgesunden Normalpersonen. Die Frequenzabnahme betrug bei ihnen im Mittel 8,1 %. Der mittlere Ausgangswert von 68,3 Schlägen pro Minute lag schon im unteren Normbereich. Die Pulsverlangsamung bestand auch noch weiter, als die Talusin-Dosis auf

die Hälfte reduziert war und keine positive Beeinflussung der Inotropie mehr bestand.

Der negativ dromotrope Effekt [18, 30, 32, 37] läßt sich auch für Talusin nachweisen. So zeigten 50 % unserer Patienten eine *Verlängerung der PQ-Zeit* im Ekg, die jedoch nie pathologische Werte über 0,2 sec erreichte. Eine Blockbildung wurde nicht beobachtet. Die relativ geringe Frequenzwirkung in unserem Untersuchungsgut deckt sich mit den Angaben der Literatur, wonach die lang haftenden Glykoside hierbei die größte Wirkung haben sollen [6, 7, 10, 16, 17, 52, 57, 65, 66, 72, 80]. Demzufolge haben wir Tachyarrhythmien nicht in unserem Patientengut, die wir nach wie vor mit Digitoxin behandeln. QT-Verkürzungen sind die konstantesten Zeichen einer Glykosidwirkung am Herzmuskel. Man bezieht dieses Phänomen heute durchweg auf eine Änderung des Calcium-Gehaltes des Herzmuskels [37]. Bei den Patienten haben wir die QT-Zeit nicht ausgemessen. Die Normalpersonen zeigen jedoch eine Verkürzung der relativen QT-Zeit um 5,15 % im Mittel. Das ist eine Größenordnung, die in einem von *Schwarzbach* [70] beschriebenen Normalkollektiv erst nach Gabe von 1,0 mg Digitoxin oder 1,25 mg Strophanthin auftrat. Die QT-Verkürzung ist bei der gleichen Person mit so großer Regelmäßigkeit reproduzierbar, daß *Reindell et al.* [60] sie zur Bestimmung der Schwellendosis verschiedener Glykoside benutzten.

Die Veränderungen der ST-Strecke und von T, die sich bei der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden häufig einstellen [7, 14, 32, 37, 49, 57, 59, 60, 68, 72, 78] (T-Abflachung bis zum präterminal negativen T und ST-Senkung, besonders in den linken Thoraxableitungen von unterschiedlichem Ausmaß), waren in 34 der von uns ausgewerteten Ekg zu finden. Die systematische Ekg-Auswertung liegt inzwischen 4 Monate zurück; von den klinischen Herzpatienten, die jetzt mit Talusin eine Dauerbehandlung bekommen, weisen 80 % der Ekg die sogenannten typischen Glykosidveränderungen auf.

Auch für die *b a t h m o t r o p e* Wirkung [37] von Talusin, die ihm wie allen Glykosiden zu eigen ist [67, 69], fanden wir Hinweise in den Ekg. Bei 3 Patienten kam es zum Auftreten ventrikulärer *Extrasystolen*. Ein Patient der Klinik und ein ambulanter Patient bekamen

absolute Arrhythmien bei Vorhofflattern, ein Befund, der in der Literatur als möglicher Glykosideffekt beschrieben ist [69, 72].

Die beschriebenen Ekg-Befunde unter der Talusin-Therapie beweisen neben den gewünschten hämodynamischen Wirkungen, daß die Substanz in einer *ausreichenden Menge resorbiert* worden ist. In der Diskussion um die orale Strophanthintherapie [40, 41, 56] wurde gerade das Fehlen der Glykosidzeichen im Ekg als Beweis für die Unwirksamkeit oraler Strophanthingaben zur Herztherapie angeführt [1, 20, 30, 31, 35, 45, 57, 60, 62, 68, 72]. Wie bei der Digitalistherapie sind auch beim Talusin die Kammerenteil-Deformierungen im Ekg keine Zeichen für eine Intoxikation [14, 32, 37, 57, 61, 69, 72, 79, 82, 83]. Die Änderungen von Herzgröße und spiroergometrischer Belastbarkeit unter Talusin entsprechen denen unter Digoxin, wie sie an einem großen Krankengut unserer Klinik gefunden worden sind [42, 43]. Wir sind daher heute der Auffassung, daß myokardial geschädigte Herzen, soweit sie nicht durch destruktive anatomisch-pathologische Prozesse irreversibel geschädigt sind, infolge eines Tonusverlustes an Volumen zunehmen [26, 61, 89]. Dieser Tonusverlust geht mit einer verminderten Kontraktilität einher. Durch die Glykosidtherapie gewinnt der Herzmuskel seinen Tonus teilweise oder vollständig zurück und wird dadurch in einen Bereich seiner Aktion gebracht, in dem zwischen diastolischem Tonus und systolischer Kontraktilität eine optimale Beziehung besteht. Von dem krankhaften Tonusverlust muß streng die Tonusabnahme als physiologischer Anpassungsvorgang getrennt werden. Hierbei gewinnt der Herzmuskel mit der Tonusabnahme eine Steigerung seiner Kontraktilität [25, 26, 61, 89]. Das Verhältnis zwischen enddiastolischem Volumen und Schlagvolumen ist in diesen Fällen immer konstant, während Herzen mit Tonusverlust eine Verschiebung des Verhältnisses zuungunsten des Schlagvolumens erfahren [25].

Welchen Vorteil hat die Therapie mit Talusin und welche Indikationen lassen sich für sie herausstellen? Talusin hat gegenüber den bisherigen Szillapräparaten, die in Gemischen vorliegen, den Vorteil, daß das Glykosid in *kristalliner reiner Form* vorliegt und daher *sicher zu dosieren* ist. Es ist *bei oraler Applikation* von Talusin mit rela-

tiv kleinen Dosen *schnell* der *Vollwirkspiegel* zu erzielen. 3mal 0,50 mg führen schon am 1. Behandlungstag zu diesem therapeutischen Ziel. Empfehlenswerter ist, in den ersten drei Tagen der Therapie 4mal 0,25 mg Talusin zu geben und dann auf die Erhaltungsdosis von 3mal 0,25 mg überzugehen. Je nach individueller Ansprechbarkeit kann die Erhaltungsdosis auch 2mal 0,25 mg oder 4mal 0,25 mg Talusin betragen. Zur Erreichung des gewünschten therapeutischen Effektes, nämlich der Beseitigung kardialer Insuffizienzsymptome und der Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit, sind letztlich alle herzwirksamen Glykoside gleich gut geeignet. Talusin hat durch seine geringe Haftfestigkeit am Gewebe eine *hohe Abklingquote*. Die rasche Elimination *verhindert* die Gefahr einer *Intoxikation durch Kumulation*. Sollten im Laufe der Therapie toxische Zeichen auftreten, wird durch Reduzierung oder Absetzen des Präparates schon in 24 Stunden der toxische Bereich verlassen sein. Von Kennern der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden wird als „*Kardinalfehler*“ eine *unzureichende Dosierung* angesehen. Ob aus einer „pharmakologischen Vorbelastung des ärztlichen Gewissens“ oder infolge entsprechender praktischer Erfahrungen unerschwerlich dosiert wird, mag dahingestellt bleiben. Mit Talusin hat der praktische Arzt ein Herzglykosid in der Hand, das ihm eine Therapie im Bereich des Vollwirkspiegels gestattet, ohne toxische Auswirkungen fürchten zu müssen, da solche, sollten sie manifest werden, dank der hohen Abklingquote rasch wieder verschwinden. Einen gewissen Nachteil bringt die hohe Abklingquote mit sich, daß eine mittlere Erhaltungsdosis von 3mal 0,25 mg täglich notwendig ist, während länger haftende Glykoside nach Erreichung des Sättigungsbereichs mit geringeren Erhaltungsdosen auskommen.

Eine spezielle *Indikation* gibt es für Talusin nicht. Es eignet sich nach unseren Erfahrungen für *alle Formen der Herzinsuffizienz*. Ausklammern sollte man die Tachyarrhythmien, die in der Klinik am besten mit Digitoxin zu behandeln sind. In der ambulanten Praxis kann man durch die Kombination von Talusin mit kleinen Chinidin-Dosen aber auch hierbei offenbar gute therapeutische Erfolge haben. Nach unseren Ergebnissen ist die frequenzsenkende Wirkung von Talusin nur gering, so daß es

auch bei bradykarden Insuffizienzformen unbedenklich angewandt werden kann. Patienten, die eine Digitalis-unverträglichkeit erkennen lassen, können häufig gut mit Talusin eingestellt werden.

Frl. A. Händler sei für die technische Assistenz bei der Durchführung der Untersuchungen gedankt.

Schrifttum

1. Aschenbrenner, R., K. Foth: Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 1057
2. Aschenbrenner, R.: Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 26 (1960), 38
3. Augsberger, A.: Med. Welt (1951), 1471
4. Augsberger, A.: Klin. Wschr. 32 (1954), 945
5. Barbey, K., K. Brecht, W. Kutscha: Z. Kreisl.-Forsch. 49 (1960), 303
6. Bayer, O.: Ciba-Symposium 10 (1962), 11
7. Bloch, K.: Die Herzinsuffizienz in der Praxis, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
8. Blumberger, K.: Ergebn. inn. Med. 62 (1942), 424
9. Blumberger, K.: in: Herzinsuffizienz und Digitaliswirkung, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
10. Blumberger, K.: Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 26 (1960), 10
11. Brecht, K., H. Boucke: Pflügers Arch. ges. Physiol. 256 (1952), 43
12. Brecht, K., H. Boucke: Pflügers Arch. ges. Physiol. 257 (1953), 490
13. Buhr, G.: Arch. Kreisl.-Forsch. 22 (1955), 206
14. Cerletti, A.: Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 26 (1960), 3
15. Courmand, A., J. Lequime, P. Regniers: Acta cardiol. 6 (1951), 343
16. Edens, E.: Klin. Wschr. 12 (1933), 1012
17. Edens, E.: Die Digitalisbehandlung, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1948
18. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951
19. Ferrer, M. S., R. G. Conroy, R. M. Harvey: Circulation 21 (1960), 372
20. Frank, H. R.: Med. Mschr. (1950), 820 u. 823
21. Frank, O.: Sitzungsber. Ges. Morph. Physiol. 8 (1897), 14
22. Frank, O.: Z. Biol. 46 (1905), 441
23. Gebhardt, W.: Arch. Kreisl.-Forsch. 34 (1961), 201
24. Gebhardt, W., H. Reindell: Med. Klin. 59 (1964), 633
25. Gebhardt, W.: Med. Welt (1964), 507
26. Gebhardt, W., H. Reindell: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 736
27. Gebhardt, W.: Habil.-Schrift, Freiburg i. Br. 1963
28. Gebhardt, W., E. Nellinger, H. Reindell: Z. Kreisl.-Forsch. (in Vorbereitung)
29. Gross, R.: Landarzt 40 (1964), 403
30. Hegglin, R.: Praxis 53 (1964), 478
31. Heilmeyer, L.: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 207
32. Heinecker, R.: Ekg-Fibel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
33. Heinecker, R., K. E. Zipf, K. Breddin: Med. Welt (1961), 835
34. Heining, J.: Inaugural-Diss., Freiburg 1964
35. Hoffmann, G.: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 1083
36. Hollaack, K.: Arch. klin. Med. 198 (1951), 71
37. Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
38. Kahlstorf, A.: Fortschr. Röntgenstr. 45 (1932), 123
39. Karnbaum, S.: Z. Kreisl.-Forsch. 46 (1957), 17 u. 709
40. Kern, B.: Dtsch. med. Wschr. 74 (1949), 1017
41. Kern, B.: Die orale Strophanthin-Behandlung, Enke-Verlag, Stuttgart 1951
42. König, K., H. Reindell, G. Hoffmann: Arch. klin. Med. 208 (1963), 654
43. König, K., H. Reindell, G. Hoffmann, R. Achtermann: Arch. Kreisl.-Forsch. 43 (1964), 86
44. Korotkoff, N. C.: Ber. d. Kaiserl. Militärakad. St. Petersburg 11 (1905), 365
45. Kroetz, Chr.: Münch. med. Wschr. 88 (1941), 1205
46. Kroetz, Chr.: Therapiewoche 2 (1950), 93
47. Kroetz, Chr., Kl. Foerster: Arzneimittel-Forsch. 6 (1956), 189

48. Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
49. Lendle, L.: in: Handb. d. exp. Pharmakologie, Erg. Bd. I, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1935
50. Lendle, L.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 16 (1950), 54
51. Lendle, L., W. Busse: Klin. Wschr. 30 (1952), 264
52. McMichael, S.: Pharmakologie des Herzversagens, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1953
53. Mendel, F.: Ther. d. Gegenw. 59 (1918), 16
54. Mercker, H.: in: Herzinsuffizienz und Digitaliswirkung, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
55. Moskopf, E., H. Dietz: Medizinische (1955), 1375
56. Neufang, J.: Med. Klinik 49 (1954), 1383
57. Niedner, R.: Taschenbuch der Digitalis-Therapie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
58. Orzechowski, G.: Med. Welt (1960), 1712
59. Reindell, H., H. Klepzig: Die neuzeitlichen Brustwandableitungen und Extremitätenableitungen in der Praxis. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1951
60. Reindell, H., R. Weyland, R. Bilger, H. Klepzig: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 209
61. Reindell, H., W. Gebhardt, K. König, H. Steim: in: Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
62. Riederer, J.: Med. Wschr. 15 (1961), 309
63. Rohrer, F.: Fortschr. Röntgenstr. 24 (1916), 285
64. Rothlin, E.: Schweiz. med. Wschr. 57 (1927), 1171
65. Rothlin, E., R. Bircher: Ergebn. inn. Med. 5 (1954), 457
66. Sarre, H.: Med. Welt (1951), 1065
67. Scherf, O., L. J. Boyd: Klinik und Therapie der Herzkrankheiten und der Gefäßerkrankungen, Springer-Verlag, Wien-Innsbruck 1951
68. Schmidt-Voigt, J.: Wiener med. Wschr. 113 (1963), 959
69. Schoen, R., R. Schröder: Med. Welt (1962), 1865
70. Schwarzbach, W.: Tögl. Praxis 5 (1964), 165
71. Schweitzer, P.: Z. Kreisl.-Forsch. 49 (1960), 648
72. Schwiege, H., H. Jahrmärker: Handb. d. inn. Med. IX/1, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
73. Selzer, A., H. N. Hultgren, C. L. Ebnoter, H. W. Bradley, A. O. Stone: Brit. Heart J. 21 (1959), 335
74. Selzer, A., R. O. Malmberg: Circulation 25 (1962), 695
75. Stoll, A., E. Rothlin: Verh. Schweiz. Naturforsch. 108 (1924), 271
76. Stoll, A.: Schweiz. med. Wschr. 57 (1927), 1169
77. Stollenreiter, H.: Arch. klin. Med. 198 (1951), 526
78. Storz, H., R. A. Krause: Z. Kreisl.-Forsch. 46 (1957), 481
79. Storz, H., R. A. Krause: Z. Kreisl.-Forsch. 50 (1961), 945
80. Storz, H.: Med. Welt (1962), 777
81. Walter, E.: Mitteilungsbl. math. Statistik 6 (1954), 170
82. Waser, P. G.: Schweiz. med. Wschr. 92 (1962), 819
83. Weese, H.: Digitalis, G. Thieme-Verlag, Leipzig 1936
84. Weese, H.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 16 (1950), 66
85. Wezler, K., A. Böger: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 184 (1937), 488
86. Wezler, K., A. Böger: Ergebn. Physiol. 41 (1939), 292
87. Wezler, K.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 15 (1949), 1
88. Wezler, K.: in: 5. Freiburger Symposium über die Funktionsdiagnostik des Herzens, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
89. Wezler, K.: in: Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1964

Anschr. d. Verff.: Doz. Dr. med. W. Gebhardt, Prof. Dr. med. H. Reindell, cand. med. J. Heining, Dr. med. Chr. Büchner, Prof. Dr. med. F. Wöhler, Prof. Dr. med. G. Hoffmann, Doz. Dr. med. G. Winkelmann, Med. Univ.-Klinik Freiburg i. Br., Hugstetterstraße 55; Dr. med. D. Danner, Bad Krozingen, Lamplatz 2; Dr. Dr. med. F. Moser, Freiburg i. Br., Rennweg 9

LEBENS LAUF

Am 31.3.1940 wurde ich als zweite Tochter des Diplomlandwirtes Dr. phil. Hans-Joachim Heining und seiner Ehefrau Ute, geb. Petersen, in Gotha/Thüringen geboren. Bis zur Bodenreform 1945 lebten wir auf dem Gut meiner Eltern in Sonneborn. Anschließend zogen wir nach Eisenach, wo ich die Volks- und Oberschule besuchte und 1958 das Abitur ablegte. Dann folgte ich meiner Familie in die Bundesrepublik. Mein Vater war im April 1957 plötzlich verstorben.

Nach einem halbjährigen Kursus in St. Peter-Ording bestand ich im Frühjahr 1959 die Anerkennungsprüfung für SBZ-Abiturienten. Nun besuchte ich kurze Zeit eine Handelsschule in Hamburg und war ein halbes Jahr als Sekretärin tätig.

Im Sommersemester 1960 begann ich in Hamburg mit dem Medizinstudium. Nach bestandenem Vorphysikum ging ich im 3. Semester nach Freiburg/Br., wo ich im Sommer 1962 das Physikum ablegte. Die folgenden Semester studierte ich in Hamburg und Wien. Im 8. Semester kehrte ich nach Freiburg zurück, wo ich nach dem Sommersemester 1965 das Staatsexamen machte.

